ChinaXiv合作期刊

chinaXiv:201801.00680v1

临床研究

非哺乳期乳腺炎患者血液中自身抗体和免疫指标的变化及其临床意义

许 锐[1],郭倩倩[1],杨乐平[2],赖米林[1],佟 琳[1]
广东省中医院[1]乳腺科,[2]超声科,广东 广州 510120

摘要:目的 检测非哺乳期乳腺炎患者外周血中自身抗体(ANA、AHA)、免疫球蛋白、补体水平的情况,以探讨非哺乳期乳腺炎是否是存在免疫功能紊乱的自身免疫性疾病。**方法** 收集2013年9月~2015年5月期间在广东省中医院乳腺科住院治疗的非哺乳期乳腺炎患者78例,同时选择88例健康人群作为正常对照组,检测其外周血中自身抗体(ANA、AHA)水平、同时检测外周血免疫球蛋白(IgA、IgM、IgG)及补体(C3、C4、总补体)情况。采用SPSS18.0软件包进行数据处理,采用t检验比较两组免疫指标的变化,自身抗体的比较采用卡方检验。**结果** 非哺乳期乳腺炎组抗核抗体(ANA)阳性的有50例,占64.10%(50/78),其中荧光模式以颗粒型和胞浆颗粒型为主,与正常对照组比较有统计学意义(P<0.000)。非哺乳期乳腺炎组抗组蛋白抗体(AHA)阳性的有28例,占36.00%(28/78),与正常对照组比较有统计学意义(P<0.000)。非哺乳期乳腺炎组IgA、IgM因子,C4、总补体升高,与正常对照组比较有统计学意义(P<0.05)。**结论** 非哺乳期乳腺炎患者血液中免疫球蛋白及补体水平异常,患者外周血自身抗体ANA、AHA阳性率高,揭示非哺乳期乳腺炎是一种存在免疫功能紊乱的自身免疫性疾病。

关键词:非哺乳期乳腺炎;抗核抗体;抗组蛋白抗体;免疫球蛋白;补体

Variations of peripheral blood autoantibody, immunoglobuliln, and complement levels in patients with non-lactational mastitis and their clinical significances

XU Rui[1], GUO Qianqian[1], YANG Leping[2], LAI Milin[1], TONG Lin[1]
[1]Department of Mammary Disease, Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China; [2]Department of Ultrosound, Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou, 510120, China

Abstract: Objective To detect the variations in peripheral blood levels of autoantibodies, immunoglobulilns and complements in patients with non-lactational mastitis and investigate whether non-lactational mastitis is an autoimmune disease with immune dysfunction. **Methods** Seven-eight patients with non-lactational mastitis treated in our hospital between September 2013 and May 2015 and 88 healthy women (control) were examined for peripheral blood levels of antinuclear antibody (ANA), anti-histone antibody (AHA), immunoglobulins (IgA, IgM, and IgG) and complements (C3, C4, and total complements). **Results** Of the 78 patients with non-lactational mastitis, 50 (64.10%) were positive of ANA showing mainly the granular and cytoplasmic granular fluorescence patterns, and the positivity rate was significantly higher than that in the control group (P< 0.000). Twenty-eight (36.00%) of the patients were positive of AHA, a rate significantly higher than that in the control group (P< 0.000). The levels of IgA, IgM, C4, and total complements levels were all significantly elevated in the patients compared with those in the control group (P<0.05). **Conclusion** Patients with non-lactational mastitis have abnormal changes in peripheral blood levels of immunoglobulins and complements with high positivity rates for ANA and AHA, indicating that non-lactational mastitis is an autoimmune disease with immune dysfunction.

Key words: non-lactational mastitis; antinuclear antibody; anti-histone antibody; immunoglobulins; complement system

近几年非哺乳期乳腺炎的发病率逐年上升[1],它是与哺乳期细菌感染所致的急性乳腺炎相区别的一类乳腺炎,其病程冗长、易于反复,缺乏有效的治疗方法,究其原因主要是该病的发病机制尚未阐明。极少的研究表明该类患者体内存在免疫学指标的异常[2],但该病是否是自身免疫性疾病(autoimmune disease, AID)并未明确。自身抗体是AID诊断的重要血清学标志,其中抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)和抗组蛋白抗体(anti-histone antibody, AHA)是敏感性和特异性都很高的诊断指标,且AID多伴有免疫指标的异常。因此,我们对在本科室就诊的78例非哺乳期乳腺炎患者外周血抗核抗体(ANA)、抗组蛋白抗体(AHA)进行检测,同时检测外周血免疫球蛋白(IgA、IgG、IgM)、补体(C3、C4、

收稿日期:2016-05-16
基金项目:2013年度广东省中医药局基金(20131212)
作者简介:许 锐,硕士研究生,主治医师,E-mail: catdoctor007@163.com

ChinaXiv合作期刊

总补体)水平,以期探讨非哺乳期乳腺炎是否是存在免疫功能紊乱的自身免疫性疾病。

1 资料和方法

1.1 临床资料

78例非哺乳期乳腺炎均为2013年9月~2015年5月期间在广东省中医院乳腺科住院治疗的患者,无类风湿性关节炎、皮肌炎等免疫性疾病。所有患者均为女性,平均年龄32.79岁。患者的发病时间最短1周,最长7年,平均5.92月。乳房肿物伴双下肢结节性红斑者5例。既往接受过激素治疗者44例,占56.4%(44/78);抗生素治疗13例,占16.7%(13/78);抗结核治疗6例,占7.7%(6/78);手术或切开排脓或穿刺抽液者41例,占52.6%(41/78)。

78例患者全部经过手术治疗,有明确的病理诊断。病理报告提示肉芽肿性小叶性乳腺炎28例,占35.9%(28/78);提示慢性化脓性肉芽肿性炎37例,占47.4%(37/78);提示浆细胞性乳腺炎6例,占7.7%(6/78);提示乳腺导管周围炎6例,占7.7%(6/78);提示乳腺导管扩张症1例,占1.3%(1/78)。

正常对照组88例,全部来自本院健康体检人群,均为女性,无任何乳房疾病,无类风湿性关节炎、皮肌炎等免疫性疾病,平均年龄30.78岁。

1.2 检测方法

所有患者入院后清晨空腹抽取静脉血,采用Cobas-8000s生化仪检测免疫球蛋白及补体水平,采用EuROLineScan扫描仪测定抗核抗体(ANA)、抗组蛋白抗体(AHA)。

1.3 统计分析

采用SPSS18.0软件包进行数据处理,计量资料以均数±标准差表示,组间比较采用t检验,自身抗体的比较采用χ^2检验,以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 非哺乳期乳腺炎组与正常对照组抗核抗体的表达

非哺乳期乳腺炎组抗核抗体(ANA)阳性的有50例,占64.10%(50/78),其中荧光模式分析,颗粒型37例,胞浆颗粒型14例,均质型4例,核仁型2例,中间体型1例,以颗粒型和胞浆颗粒型为主。而正常对照组ANA阳性表达有7例,占7.95%(7/88),荧光模式分析颗粒型5例,胞浆颗粒型2例。两组比较有统计学意义(P<0.000)。

2.2 非哺乳期乳腺炎组与正常对照组抗组蛋白抗体的表达

非哺乳期乳腺炎组抗组蛋白抗体(AHA)阳性的有28例,占36.00%(28/78)。而正常对照组AHA阳性表达有2例,占2.27%(2/88)。两组比较有统计学意义(P<0.000)。

2.3 非哺乳期乳腺炎组与正常对照组外周血免疫球蛋白、补体的比较

非哺乳期乳腺炎患者中外周血IgA升高9例,占11.5%(9/78),IgG升高6例,占7.7%%(6/78),IgM升高17例,占21.8%%(17/78),而正常对照组无一例升高。非哺乳期乳腺炎组外周血免疫球蛋白IgG、IgM因子水平均高于正常对照组(P<0.05)。非哺乳期乳腺炎患者外周血C3下降7例,占7.7%(7/78),C4升高5例,占6.4%(5/78),下降2例,占2.6%(2/78),总补体升高15例,占19.2%(15/78),而正常对照组仅一例C4水平升高,占3.6%(1/28)。非哺乳期乳腺炎组外周血补体C4、总补体水平均高于正常对照组(P<0.05,表1)。

表1 非哺乳期乳腺炎组与正常对照组外周血免疫球蛋白(IgA、IgG、IgM)水平比较

Tab.1 Levels of immunoglobulins and complements in the 2 groups

Group	n	IgA (g/L)	IgG (g/L)	IgM (g/L)	C3 (g/L)	C4 (g/L)	Total complements (U/mL)
Non-lactational mastitis group	78	2.62±1.07	12.97±2.01	1.78±0.78	1.20±0.20	0.29±0.08	40.89±11.04
Control group	88	2.09±0.84	12.56±2.52	1.27±0.44	1.28±0.16	0.23±0.09	35.39±8.34
P		0.0097	0.1941	0.0007	1.044	0.0002	0.0089

3 讨论

非哺乳期乳腺炎是妇女非哺乳期的一组炎症病变,由Ewing于1925年首先提出,主要临床表现为非周期性乳房疼痛、乳头溢液、乳头凹陷、乳晕区肿块、非哺乳期乳房脓肿、乳头部瘘管等。非哺乳期乳腺炎从病理类型来分,可分为特异性乳腺炎和非特异性乳腺炎。前者包括乳腺结核、真菌、寄生虫感染等,后者包括肉芽肿性乳腺炎、浆细胞性乳腺炎、乳晕下脓肿(Zuska病)及慢性硬化性淋巴细胞性乳腺炎等。目前由于对非哺乳期乳腺炎认识不足,目前治疗效果不理想,病情易于反复,严重影响患者的生活质量,该病临床过程呈现"良性疾病,恶性行为"[3]。目前该病的发病机制并不明确,但我们临床中使用强的松等激素治疗,能够取得良好的疗效[4-6]。因此我们推测,非哺乳期乳腺炎是否是存在免疫功能紊乱的自身免疫性疾病。本研究即初步探讨这一问题。

AID[7]泛指机体免疫效应细胞或免疫效应分子针对

chinaXiv:201801.00680v1

ChinaXiv合作期刊

chinaXiv:201801.00680v1

自身组织或细胞产生病理性免疫应答反应,由自身免疫反应引发,并导致一系列组织损伤或功能障碍的疾病。AID的患者会产生一系列的免疫病理变化,导致慢性炎症的发生,发生炎症的部位多有浆细胞和淋巴细胞浸润,且病程长,发作期与缓解期交叉,病情反复。这与我们在临床对非哺乳期乳腺炎的观察都极度符合。

自身抗体是AID患者血循环中针对自身组织器官、细胞及细胞内成分产生的抗体,与自身组织成分的抗原决定簇发生反应,通过各种途径造成自身免疫损伤。自身抗体是AID的重要血清学标志。患者血液中存在高效价自身抗体是AID的特点之一,也是临床确诊AID的重要依据。ANA[8]泛指各种核成分的抗体,是一种广泛存在的自身抗体,可以与不同来源的细胞核起反应,无器官和种属特异性。多种风湿性疾病可出现阳性。ANA是与AID关系最密切的自身抗体,对AID的诊断、鉴别诊断、临床分型及活动性监测具有重要的临床意义[9]。组蛋白是核内最丰富的蛋白质,它与DNA构成的复合物称为染色质。5种组蛋白都有各自对应的自身抗体。抗DNA的自身免疫反应与抗组蛋白的自身免疫反应间具有连锁性,但AHA阳性并不一定伴有抗DNA抗体。在多种AID中均可检测出AHA阳性,其对AID的诊断意义明确。

有学者[10]对8例非哺乳期乳腺炎患者外周血ANA、抗dsDNA进行检测,发现2例患者ANA、抗dsDNA升高。上述研究样本量过少,而目前对于非哺乳期乳腺炎患者ANA、AHA表达的研究尚无报道,本研究对78例非哺乳期乳腺炎患者外周血ANA、AHA进行检测,发现ANA阳性率达64.10%,而且以颗粒型和胞浆颗粒型为主,AHA阳性率为36.00%。因此我们推测非哺乳期乳腺炎是一种自身免疫性疾病,在国内首次从血清学水平证实非哺乳期乳腺炎与自身免疫性疾病的关系。

在AID中,伴随着ANA的阳性,发现存在免疫球蛋白、补体等免疫指标的异常。免疫球蛋白是指一类具有抗体活性或化学结构与抗体相似的球蛋白,分泌型IgA合成和分泌可在乳腺完成,是参与局部免疫的主要抗体,阻止病原体粘附到细胞表面,从而在局部抗感染中发挥重要作用。IgM主要存在于血液中,激活补体的能力最强,是抗感染的主要抗体,发挥重要的免疫学效应,在体液免疫应答中,也是最先产生的抗体。而补体广泛参与机体抗微生物防御反应以及免疫调节,也可介导免疫病理的损伤性反应,是体内具有重要生物学作用的效应系统和效应放大系统。

Kanako[11]等对2例肉芽肿性乳腺炎患者进行免疫组织化学染色,发现病灶处有大量IgG浆细胞以及$CD4^+$或$CD8^+$的淋巴细胞浸润,其中1例患者的血清中还检测到高水平的IgG。苏莉[12]对36例浆细胞性乳腺炎标本进行检测,发现在浆细胞性乳腺炎患者的乳腺小叶内、小叶周边、乳腺间质及导管周围均有CD3、CD20阳性的淋巴细胞浸润,也有少量呈CD68阳性的体积较大的巨噬细胞弥漫浸润。夏亚茹[13]等研究发现非哺乳期乳腺炎患者CD3T细胞、CD8T细胞水平均低于正常对照组,而$CD56^+16^+$NK细胞、IgM、C3、C4及B因子水平均高于正常对照组。上述观点仅从临床表现进行推测或样本量相对较小,因此了解非哺乳期乳腺炎患者免疫指标的变化,探讨其发病与免疫因素之间的关系显得尤为重要。

本研究发现非哺乳期乳腺炎患者不仅是一种自身免疫性疾病,而且存在着免疫功能的紊乱,主要表现为IgA、IgM因子,C4、总补体的升高。其中非哺乳期乳腺炎患者中血清IgA升高9例,占11.5%(9/78),IgG升高6例,占7.7%(6/78),IgM升高17例,占21.8%(17/78),而健康对照组无一例升高。非哺乳期乳腺炎患者血清C3下降7例,占7.7%(7/78),C4升高5例,占6.4%(5/78),下降2例,占2.6%(2/78),总补体升高15例,占19.2%(15/78),而健康对照组仅一例C4水平升高,占3.6%(1/28)。非哺乳期乳腺炎患者与正常对照组进行比较,IgA、IgM因子,C4、总补体的升高有统计学意义($P<0.05$)。提示非哺乳期乳腺炎患者乳腺局部产生炎症反应,引起免疫球蛋白IgA、IgM水平升高,在局部发挥抗感染作用,而IgM激活补体系统,C4、总补体水平升高,介导免疫损伤[14-15]。有研究认为[2]来自于乳腺导管的渗出物介导了这种免疫反应。但确切地病因并没有找到。是否与乳头内陷或短小,导管内分泌物排出障碍,从而引起化学性炎症值得我们进一步探讨。

本研究认为,非哺乳期乳腺炎患者ANA、AHA阳性率高,推测非哺乳期乳腺炎是一种自身免疫性疾病,且患者体内存在着免疫功能的紊乱,免疫球蛋白及补体参与非哺乳期乳腺炎病变的过程。本研究首次从血清学水平证实了非哺乳期乳腺炎是一种存在免疫功能紊乱的自身免疫性疾病,当然其具体的发病机制仍需进一步研究。

参考文献:

[1] Mahlab-Guri K, Asher I, Allweis T, et al. Granulomatous lobular mastitis[J]. Isr Med Assoc J, 2015, 17(8): 476-80.

[2] Gopalakrishnan Nair C, Jacob P, Menon RR. Inflammatory diseases of the non-lactating female breasts[J]. Int J Surg, 2015, 13: 8-11.

[3] Aghajanzadeh M, Hassanzadeh R, Alizadeh Sefat S, et al. Granulomatous mastitis: Presentations, diagnosis, treatment and outcome in 206 patients from the North of Iran[J]. Breast, 2015, 24(4): 456-60.

[4] Nakamura T, Yoshioka K, Miyashita T, et al. Granulomatous mastitis complicated by arthralgia and erythema nodosum successfully

(下转1168页)

ChinaXiv合作期刊

Willis覆膜支架进行安全、有效的治疗。

参考文献：

[1] Szmuda T, Sloniewski P, Waszak PM, et al. Towards a new treatment paradigm for ruptured blood blister-like aneurysms of the internal carotid artery? A rapid systematic review[J]. J Neurointerv Surg, 2016, 8(5): 488-94.

[2] Nerva JD, Morton RP, Levitt MR, et al. Pipeline embolization device as primary treatment for blister aneurysms and iatrogenic pseudoaneurysms of the internal carotid artery[J]. J Neurointerv Surg, 2015, 7(3): 210-6.

[3] Aydin K, Arat A, Sencer S, et al. Treatment of ruptured blood blister-like aneurysms with flow diverter SILK stents[J]. J Neurointerv Surg, 2015, 7(3): 202-9.

[4] Fang YB, Li Q, Wu YN, et al. Overlapping stents for blood blister-like aneurysms of the internal carotid artery[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2014, 123: 34-9.

[5] Lim YC, Kim BM, Suh SH, et al. Reconstructive treatment of ruptured blood blister-like aneurysms with stent and coil[J]. Neurosurgery, 2013, 73(3): 480-8.

[6] Tan HQ, Li MH, Li YD, et al. Endovascular Reconstruction with the Willis covered stent for the treatment of large or giant intracranial aneurysms[J]. Cerebrovasc Dis, 2011, 31(2): 154-62.

[7] Tan HQ, Li MH, Zhang PL, et al. Reconstructive endovascular treatment of intracranial aneurysms with the Willis covered stent: medium-term clinical and angiographic follow-up[J]. J Neurosurg, 2011, 114(4): 1014-20.

[8] Yu B, Zheng J, Hong Y, et al. Stent-Assisted coil embolization of ruptured supraclinoid blood Blister-Like aneurysm of internal carotid artery[J]. Turk Neurosurg, 2016, 26(2): 219-22.

[9] Song J, Oh S, Kim MJ, et al. Endovascular treatment of ruptured blood blister-like aneurysms with multiple (≥3) overlapping Enterprise stents and coiling[J]. Acta Neurochir (Wien), 2016, 158 (4): 803-9.

[10] Chan AW, Yadav JS, Krieger D, et al. Endovascular repair of carotid artery aneurysm with Jostent covered stent: initial experience and one-year result[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2004, 63(1): 15-20.

[11] 李明华. 一种新型的脑动脉瘤血管内治疗技术——脑血管覆膜支架术的问世[J]. 介入放射学杂志, 2010, 19(4): 253-6.

[12] Wang YL, Ma J, Li YD, et al. Application of the willis covered stent for the management of posttraumatic carotid-cavernous fistulas: an initial clinical study[J]. Neurol India, 2012, 60(2): 180-4.

[13] 田彦龙, 宋冬雷, 冷 冰, 等. 国产Willis覆膜支架治疗复杂性颅内动脉瘤的疗效及长期随访[J]. 中国脑血管病杂志, 2012, 9(10): 535-40.

[14] 杨雷霆, 朱贤立, 黄 玮, 等. 后交通动脉的显微外科解剖[J]. 中华实验外科杂志, 2003, 20(10): 924-5.

[15] 李洪翠, 李 肖, 唐承薇, 等. 脉络膜前动脉解剖及其临床意义的研究进展[J]. 解剖与临床, 2010, 15(1): 57-9.

[16] Lin LM, Colby GP, Huang J, et al. Ultra-distal large-bore intracranial access using the hyperflexible Navien distal intracranial catheter for the treatment of cerebrovascular pathologies: a technical note[J]. J Neurointerv Surg, 2014, 6(4): 301-7.

[17] Colby GP, Lin LM, Huang J, et al. Utilization of the navien distal intracranial catheter in 78 cases of anterior circulation aneurysm treatment with the pipeline embolization device[J]. J Neurointerv Surg, 2013, 5(Suppl 3): iii16-21.

（编辑：经 媛）

（上接1159页）

treated with prednisolone and methotrexate[J]. Intern Med, 2012, 51 (20): 2957-60.

[5] 黄汉源, 孙 强, 王学晶, 等. 100例非哺乳期乳腺炎的外科治疗[J]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2013, 7(3): 40-3.

[6] Salehi M, Salehi H, Moafi M, et al. Comparison of the effect of surgical and medical therapy for the treatment of idiopathic granulomatous mastitis[J]. J Res Med Sci, 2014, 19(Suppl 1): S5-8.

[7] Gall A, Treuting P, Elkon KB, et al. Autoimmunity initiates in nonhematopoietic cells and progresses via lymphocytes in an interferon-dependent autoimmune disease[J]. Immunity, 2012, 36 (1): 120-31.

[8] Meroni PL, Schur PH. ANA screening: an old test with new recommendations[J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(8): 1420-2.

[9] (pisetsky DS. The complex role of DNA, histones and HMGB1 in the pathogenesis of SLE[J]. Autoimmunity, 2014, 47(8): 487-93.

[10] Ozel L, Unal A, Unal E, et al. Granulomatous mastitis: is it an autoimmune disease? Diagnostic and therapeutic dilemmas[J]. Surg Today, 2012, 42(8): 729-33.

[11] Ogura K, Matsumoto T, Aoki Y, et al. IgG4-related tumour-forming mastitis with histological appearances of granulomatous lobular mastitis: comparison with other types of tumour-forming mastitis [J]. Histopathology, 2010, 57(1): 39-45.

[12] 苏 莉. 浆细胞性乳腺炎CD3、CD20、CD68表达及其免疫机制研究[D]. 宁夏医科大学, 2009: 1-49.

[13] 夏亚茹, 陈红风, 叶媚娜, 等. 非哺乳期乳腺炎患者外周血T淋巴细胞、免疫球蛋白及补体水平的变化[J]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2012, 6 (5): 504-14.

[14] Chougule A, Bal A, Das A, et al. IgG4 related sclerosing mastitis: expanding the morphological spectrum of IgG4 related diseases[J]. Pathology, 2015, 47(1): 27-33.

[15] Della-Torre E, Lanzillotta M, Doglioni C. Immunology of IgG4-related disease[J]. Clin Exp Immunol, 2015, 181(2): 191-206.

（编辑：吴锦雅）

chinaXiv:201801.00680v1